

**EINFLÜSSE EINES NEUEN
THIENODIAZEPINDERIVATES
AUF KÖRPERFUNKTIONEN UND BEFINDEN
BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN**

Hermann Henne

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie
und EEG-Diagnostik (Leiter: Prof. Dr. J. Kugler
der Psychiatrischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)
und der Anaesthesiologischen Abteilung (Leiter:
Prof. Dr. A. Doenicke) der Chirurgischen Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle) der Universität
München

EINFLÜSSE EINES NEUEN THIENODIAZEPINDERIVATES
AUF KÖRPERFUNKTIONEN UND BEFINDEN
BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hermann Henne

aus

Ulm/Donau

1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter	Prof.Dr.J.Kugler
Mitberichterstatter	Prof.Dr.F.Holle
Dekan	Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung	12. Oktober 1976

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Problemstellung	1
II. Methode	7
III. Material	15
IV. Beobachtungen	16
V. Diskussion	23
VI. Zusammenfassung	27
VII. Literatur	29
VIII. Tabellen	31
IX. Anhang	53

I. PROBLEMSTELLUNG

Mit Hilfe klinisch-experimenteller Untersuchungen sollte festgestellt werden, ob sich die Effekte eines neuen Thienodiazepinderivates von denen eines Placebo unterschieden und wie sie sich im Vergleich mit Diazepam verhielten.

Die bisherigen Befunde ließen die Substanz zur Vorbereitung bei Narkosen, wie auch zur Beruhigung psychisch Kranker geeignet erscheinen.

Als Prüfmaße wurden sowohl objektive als auch subjektive Kriterien herangezogen.

Diazepine gehören zur Gruppe der Tranquillantien ("minor tranquillizers"), die bei verschiedenen Arten von Angst und Spannungszuständen dämpfend wirken.

Sie zeigen als großen Unterschied zu den ebenfalls bei diesen Symptomen verwendeten Sedativa und Hypnotika nur geringes Auftreten von Müdigkeit und sind daher zur ambulanten Behandlung gut geeignet.

Mit den "minor tranquillizers" sind Effekte erzielbar, die in bestimmten Fällen auch mit

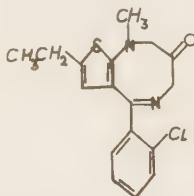
suggestiven Plazebogaben zu erreichen sind;
daher muß man bei der Prüfung dieser Substanzen
immer einen Einfluß der Arzt-Patient-Beziehung
ausschließen, da feststeht, daß bei jeder Medikamenten-
gabe eine Erwartungshaltung des Patientens besteht.

Diese emotionale Beteiligung muß, besonders bei
Substanzen wie den "minor tranquillizers",
berücksichtigt werden.

Ein weiteres Problem ist die bei den Tranquillantien
auftretende psycho-vegetative Entkopplung, d.h.
eine mit der Gabe des Medikamentes einhergehende
Veränderung, die mit anhaltender Medikamenten-
einnahme fortschreitet.

a) Die Prüfsubstanz

1) Chemie



Bei der Prüfsubstanz handelte es sich um das
7-Äthyl(o-chlorphenyl)-1-methyl 2,3,dihydro-
1 H-thieno (2,3,-e)1,4 diazepin-2-on, also
ein Thienodiazepin.

Die kristalline Substanz war geruchlos, geschmack- und farblos. Sie war praktisch nicht löslich in Wasser, löste sich jedoch in organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Methanol, Chloroform, Azeton und Benzol. Die Substanz hatte einen Schmelzpunkt von 160°C.

2) Pharmakologie

Tierversuch:

Mit Thienodiazepin wurden Versuche an Mäusen, Ratten, Katzen und Affen (*Macaca fascicularis*) unternommen.

Im einzelnen wurden untersucht:

Tranquillisierende Wirkung

Das Abwehrverhalten von Mäusen wurde durch Thienodiazepin aufgehoben. Dabei erreichte Thienodiazepin die halbe Wirkungsstärke des Diazepam.

Das Aggressionsverhalten von Affen (*Macaca fascicularis*) gegenüber bestimmten Personen wurde stark vermindert, ebenso wie die Zeichen der Erregung (Zähnefletschen und ähnliches).

Soziale Verhaltensweisen, wie z.B. Geselligkeit und Behaglichkeit, traten vermehrt auf. Dabei waren Begleitwirkungen wie Schlaf und Ataxie

weniger ausgeprägt als bei Diazepam.

Bei Ratten war die Dämpfung des Konfliktverhaltens mit Thienodiazepin am stärksten ausgeprägt.

Es kam, im Vergleich mit Diazepam, schon nach mittleren Dosen zu geringerer Antriebshemmung.

Antikonvulsive Wirkung

Sie war deutlich ausgeprägt; allerdings war Thienodiazepin gegenüber Elektroschock schwächer wirksam als Diazepam.

Die Anti-Pentetrazol- und die Anti-Bemegrid-Wirksamkeit von Thienodiazepin war jedoch 2- bis 3-mal stärker ausgeprägt als bei Diazepam.

Sedative Wirkung

Sie entsprach der des Diazepam.

Beeinflussung des EEG

Das Spontan-EEG des Kaninchen wurde im Sinne der Schlafinduzierung ("slow sleep") verändert.

Nach 20 mg/kg Thienodiazepin per os traten vermehrt Schlafspindeln auf und es kam zur Verminderung des Thetarhythmus' im Hippokampus.

Sonstige pharmakologische Wirkungen

Nach Dosen von mehr als 20 mg/kg Thienodiazepin per os kam es zur Verstärkung der Reserpinwirkung.

Muskelrelaxierende Wirkung

Sie wurde durch die Aufhebung des durch Morphin an der Maus ausgelösten Straubschen Schwanzphänomens deutlich.

Toxizität

Sie entsprach bei der Maus der nach oraler und intraperitonealer Gabe von Diazepam und Chlordiazepoxid.

Tierexperimentell waren vor allem die verbesserte antikonvulsive Wirksamkeit (Pentetrazol und Bemegrid-Antagonismus), sowie die bei äquitransquillisierenden Dosen geringeren Begleiterscheinungen auffällig.

Klinische Prüfung

Thienodiazepin wurde bei allen Indikationsstellungen der klassischen Tranquillantien verwendet, d.h. bei neurotischen Störungen (Angstneurosen), Organneurosen und anderen psychosomatischen Erkrankungen, bei Spannungszuständen und bei psychogenen Schlafstörungen.

Die kleinste angewandte Dosis war 6 mg, die optimalen Dosen lagen zwischen 15 und 30 mg.

Mit Dosen über 40 mg lagen keine Erfahrungen vor.

Verträglichkeit

Bei Tagesdosen über 15 mg wurde vor allem über Benommenheit (4 von 177 Patienten), Kopfschmerz (2), Schläfrigkeit (1) und Erbrechen (1) geklagt. (Vergl. VII. Literatur Nr.4, Exposé Bayer AG)
Die subjektiven Beschwerden traten auch bei einmaligen Dosen von 20 mg auf und verschwanden im weiteren Behandlungsablauf wieder.

Laborkontrollen

Sie ergaben keinen auffälligen Befund.

Prüferfahrungen

Umfangreiche Erfahrungen wurden mit Thienodiazepin als Prämedikation in der Anästhesie gesammelt. (Vergl. VII. Literatur Nr.4 Exposé Bayer AG, Tranquillizer Bay g 5653, Seite 11 f)

Die Patienten erhielten das Präparat am Vorabend der Operation. Beurteilt wurden Schlafverhalten, körperlicher und psychischer Zustand am Morgen vor der Operation.

In allen Prüfmaßen waren 20 mg Thienodiazepin 10 mg Diazepam gleichwertig oder überlegen.
Bei der Behandlung von psychosomatisch und

neurotisch Erkrankten mit Thienodiazepin ergaben sich bei 62 % der Patienten gute und sehr gute Erfolge, bei 23 % befriedigende und bei 15 % mangelhafte Ergebnisse. (Patientenzahl $n = 71$ Personen) Bei Angstneurosen wurden in 88 % gute und sehr gute Resultate erzielt; vor allem ergaben sich Verbesserungen bei Angst, Spannung, Gereiztheit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Kopfschmerz, gastrointestinale Störungen und Kreislaufbeschwerden.

II. METHODE

Die Untersuchung wurde als Doppelblindversuch durchgeführt, d.h. weder die Versuchspersonen noch der Versuchsleiter kannten die Wirkungen und die Verteilung der Pharmaka.

Es wurden 5 mg Thienodiazepin, 5 mg Diazepam und Placebo in völlig gleichen weißen Tabletten (jeweils eine Tablette pro Versuch) und in randomisierter Reihenfolge im Abstand von einer Woche an 18 gesunde, männliche Probanden gegeben. Die Probanden waren angewiesen, vor dem

Versuch normal zu essen und zu trinken, Alkohol, Nikotin und Kaffee zu meiden und normal zu schlafen. Zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten wurden von W. Bauer elektroenzephalographische Untersuchungen vorgenommen, die 60 Min. dauerten.

A) Untersuchungsverlauf

- 1) Ausfüllen des Fragebogens zum subjektiven Befinden
- 2) Neurologische Untersuchung (vor Applikation)
- 3) Messung von Puls und Blutdruck (im Liegen, nach einer kurzen Pause)
- 4) Gabe der Substanz per os
- 5) nach 30 Min. nochmalige neurologische Untersuchung
- 6) Erneute Messung von Puls und Blutdruck
- 7) EEG von 60 Minuten Dauer (W. Bauer)
- 8) Nach EEG-Ende erneute Messung von Puls und Blutdruck
- 9) Neurologische Untersuchung
- 10) Ausfüllen des Fragebogens zum subjektiven Befinden

- B) Prüfmaße
- Puls_und_Blutdruck_
 - Neurologische Elementarbefunde_
 - Finger-Finger-Versuch (FFV)
 - Finger-Nase-Versuch (FNV)
 - Versuch nach Romberg
 - Blindgang
 - Seiltänzerblindgang
 - Tremor (feinschlägig)
 - Tremor (grob-schlägig)
 - Dermographismus
 - Schweiß

C) Zeitliche Ablaufsfolge

Die Untersuchungen dauerten pro Versuch ca. drei Stunden. Jede der 18 Versuchspersonen wurde dreimal untersucht, jeweils in acht Tagen Abstand. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum vom 21.1.74 bis 12.3.74 in der Zeit von 12⁰⁰ - 15⁰⁰ statt.

D) Neurologische Elementarbefunde

Die neurologischen Elementarbefunde wurden dreimal erhoben, und zwar vor Applikation, 30 Min. nach der Applikation und nach der EEG - Ableitung. Die Probanden hatten vor der allerersten Untersuchung die Möglichkeit, die einzelnen Prüfungen, wie z.B.

Blindgang, Seiltänzerblindgang usw. zu üben, um sichere und nicht durch Übungsgewinn verfälschte Resultate zu erhalten. Danach wurde immer nur ein Versuch durchgeführt und gewertet.

Die Reihenfolge der Prüfungen war immer dieselbe: FFV, FNV, Romberg, Blindgang, Seiltänzerblindgang, Untersuchung des Dermographismus auf dem Handrücken, der Schweißabsonderung auf der Handfläche, des grobschlägigen und feinschlägigen Tremors. Blutdruck und Puls wurden nach einer Ruhepause im Liegen gemessen.

Zur Beurteilung der Befunde wurde eine Skala mit vier Ausprägungen verwendet:

0	=	nicht vorhanden (ohne Befund)	
+	=	schwach	= 1
++	=	mittel	= 2
+++	=	stark	= 3

E) Auswertung

Die Auswertung erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. Verbesserungen bzw. Verschlechterungen der einzelnen Probanden "nach EEG" im Vergleich zu "vor Applikation"
2. Summe der Ergebniswerte der einzelnen Versuche (von allen Versuchspersonen, siehe obige Tabelle)

Dabei war bei 18 Versuchspersonen sowie obiger Tabelle:

0 - 9	=	nicht vorhanden
10 - 27	=	schwach
28 - 45	=	mittel
46 - 54	=	stark

F) Subjektive Angaben

Die hier verwendete Methode zum Erfassen von Angaben der Versuchspersonen war die Klassifikation von verschiedenen Symptomen mit einer Skala der Selbstbeurteilung. Es wurde eine mehrstufige Schätzskala mit insgesamt sieben Ausprägungsgraden verwendet.

Die Symptome wurden mit einem Fragebogen erhoben (Liste körperlicher Syndrome von Janke und Lehmann 1970), der 51 Fragen in randomisierter Reihenfolge und Anordnung enthielt.

Die Testmerkmale ("Items") gehörten fünf Untergruppen an, die sich nur mit dem Allgemeinbefinden und mit vegetativen Beschwerden befassten, ohne direkte Fragen nach Angst oder nach "leibfernen" Phänomenen. Es wurden also überwiegend habituelle Beschwerden erfragt, bzw. Beschwerdeneigungen standen im Mittelpunkt, im Gegensatz zu den oftmals in der Pharmakologie verwendeten Listen akuter vegetativer Belastungsreaktionen.

Den Probanden wurde ca. 15 Min. Zeit gegeben, um die Listen auszufüllen. Sie mussten die Fragen völlig unbeeinflusst beantworten, d. h. auf irgendwelche Fragen bezüglich der Liste wurde grundsätzlich soweit möglich ausweichend geantwortet, um das Ausfüllen nicht aktiv zu beeinflussen und zu stören.

Als Ausprägungsgrade wurden folgende Abstufungen verwendet:

0	=	überhaupt nicht
1	=	sehr schwach
2	=	schwach
3	=	etwas
4	=	ziemlich
5	=	stark
6	=	sehr stark

Die einzelnen Items gehörten folgenden Untergruppen an:

Subfaktor 1:

Symptome allgemeiner körperlicher Insuffizienz und Unbehaglichkeitsgefühle, wie z.B.

"allgemeines körperliches Unwohlsein", "Gefühl als ob man sich übergeben müßte", etc.

(n = 16 Fragen)

Subfaktor 2:

Symptome gastrointestinaler Beschwerden, wie z.B. "Magenknurren", "Leeregefühl im Magen" etc.

(n = 4 Fragen)

Subfaktor 3:

Beeinträchtigung parasympathischer Funktionen,
wie z.B. "Harndrang", "Hitzewallungen" etc.

(n = 8 Fragen)

Subfaktor 4:

Beeinträchtigung sympathischer Funktionen, wie
z.B. "kalte Hände oder Füße", "allgemeine Zitterig-
keit" etc. (n = 11 Fragen)

Subfaktor 5:

Zusammenfassung restlicher Items, die sich nicht
unter einen Überbegriff fassen ließen, wie z.B.
"erhöhter Speichelfluß", "Juckreiz", usw.

(n = 12 Fragen)

G) Auswertung

Es wurde aus allen Testmerkmalen ein Summen-
score gebildet, der als Gesamtwert bezeichnet
wurde. Für die einzelnen Subfaktoren, d.h. für die
Faktoren, die bestimmten Symptomen zuzuordnen waren
(Subfaktor 1 - 4) erfolgte noch eine Aufgliederung
in Teil-scores. Zwischen den einzelnen Teil-scores
bestehen keine Relationen, da sie spezifische
Symptome repräsentieren. Das Verfahren der Summierung
der Ergebnismerte war deshalb möglich, weil die Bejahungs-
häufigkeit, der sogen. Schwierigkeitsindex, nicht unter

10 % der in Frage kommenden Fälle, aber auch nicht über 90 % lag. Ebenso war ein Zusammenhang mit der Gesamtbeschwerdezahl zu bemerken, was eine positive Korrelation zwischen den einzelnen Beschwerden voraussetzt, nämlich den Grad der allgemeinen Befindensstörung.

Diese läßt sich durch das Verfahren der Faktorenanalyse statistisch als ein Generalfaktor nachweisen, der für alle im Gesamtscore berücksichtigten Merkmale von Bedeutung ist. (Vergl. VII. Lit., Nr. 12 Pawlik, Dimensionen des Verhaltens)

Bei der verwendeten Abstufung in 7 Ausprägungen und bei 51 Fragen lassen sich den Summen-scores folgende Bewertungszahlen zuordnen:

0 - 25	=	überhaupt nicht
25- 76	=	sehr schwach
77-127	=	schwach
128-178	=	etwas
179-229	=	ziemlich
230-280	=	stark
281-306	=	sehr stark

H) Randomisierungsplan

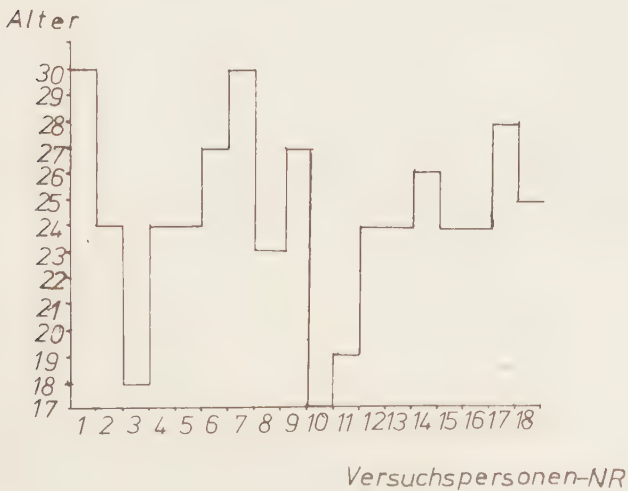
Die unter Plazebo, Diazepam und Thienodiazepin stehenden Zahlen geben immer den Versuchstag an, an dem sie gegeben wurden.

Versuchspersonen Plazebo Diazepam Thienodiazepin

1	3	2	1
2	2	1	3
3	1	3	2
4	3	1	2
5	2	1	3
6	2	3	1
7	1	2	3
8	3	1	2
9	1	3	2
10	3	2	1
11	2	3	1
12	1	2	3
13	1	3	2
14	3	2	1
15	1	2	3
16	3	1	2
17	2	3	1
18	2	1	3

III. MATERIAL

ALTERSVERTEILUNG



Als Versuchspersonen standen 18 männliche Studenten zur Verfügung, hauptsächlich Mediziner und Zahnmediziner, ein Architekt, ein Kellner und zwei Abiturienten. Das Durchschnittsalter war 24,2 Jahre; der Jüngste war 17 Jahre alt, der Älteste 30 Jahre.

IV. BEOBACHTUNGEN

1) Neurologische Elementarbefunde

Die folgenden Tabellen geben die Verbesserungen bzw. die Verschlechterungen der 18 Probanden nach EEG an, also Verbesserungen und Verschlechterungen nach Einnahme der Substanz im Vergleich zu "vor Applikation", also vor Einnahme der Substanz. Die noch nicht medizierten Probanden wurden als Bezugspunkt genommen, und Änderungen von der Ausgangslage wurden nach ca. 90 Minuten registriert. ("nach EEG" fand ca. 90 Minuten nach Applikation statt, siehe S. 8)

Mit aufgeführt sind noch Versuchspersonen, bei denen sich keine Veränderung ergab.

(n = 18 Versuchspersonen)

Finger-Finger-Versuch

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	1	1	16
Diazepam	1	2	15
Thienodiazepin	3	2	13

Finger-Nase-Versuch

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	0	0	18
Diazepam	0	1	17
Thienodiazepin	1	0	17

Romberg

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	0	0	18
Diazepam	0	0	18
Thienodiazepin	1	0	17

Blindgang

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	0	0	18
Diazepam	0	0	18
Thienodiazepin	2	0	16

Seiltänzerblindgang

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	3	1	14
Diazepam	5	1	12
Thienodiazepin	4	3	11

Tremor_(grobschlägig)

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	3	1	14
Diazepam	4	1	13
Thienodiazepin	4	4	10

Tremor_(feinschlägig)

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	1	7	10
Diazepam	1	4	13
Thienodiazepin	0	6	12

Dermographismus

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	1	6	11
Diazepam	4	6	8
Thienodiazepin	2	1	15

Schweiß

	schlechter	besser	unverändert
Plazebo	2	8	8
Diazepam	2	11	5
Thienodiazepin	1	8	9

Die folgenden Tabellen geben die Summen der Ergebnisse wieder, d.h. die Befunde der einzelnen

Prüfungen wurden summiert. Dabei wurde die Skala auf S.10 von nicht vorhanden = 0 bis stark = 3 verwendet. Die sich ergebenden Zahlen sind Summen, die entsprechend Seite 10 und 11, Abschnitt E), 2 zu interpretieren sind.

Es wurden zusätzlich noch zwei Differenzen angegeben, und zwar Differenz 1 zwischen "vor Appl." und "vor EEG", und Differenz 2 zwischen "vor Appl." und "nach EEG". Dabei bedeutet das Vorzeichen - eine Verbesserung, + eine Verschlechterung der Elementarbefunde.

Finger-Finger-Versuch

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	2	1	2	-1	0
Diazepam	2	2	1	0	-1
Thienodiazepin	2	1	3	-1	+1

Finger-Nase-Versuch

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	0	0	0	0	0
Diazepam	1	0	0	-1	-1
Thienodiazepin	0	0	1	0	+1

Romberg

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	0	0	0	0	0
Diazepam	0	0	0	0	0
Thienodiazepin	0	0	1	0	+1

Blindgang

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	0	0	0	0	0
Diazepam	1	1	1	0	0
Thienodiazepin	0	1	2	+1	+2

Seiltänzerblindgang

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	3	3	5	0	+2
Diazepam	3	2	7	-1	+4
Thienodiazepin	7	8	8	+1	+1

Tremor (grobschlägig)

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	10	8	4	-2	-6
Diazepam	6	8	3	+2	-3
Thienodiazepin	8	6	3	-2	-5

Tremor (feinschlägig)

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	6	6	5	0	-1
Diazepam	4	6	5	+2	+1
Thienodiazepin	2	3	4	+1	+2

Dermographismus

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	21	19	17	-2	-4
Diazepam	19	17	13	-2	-6
Thienodiazepin	18	18	19	0	+1

Schweiß

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff. 1	Diff. 2
Plazebo	15	11	10	-4	-5
Diazepam	17	13	7	-4	-10
Thienodiazepin	14	13	5	-1	-9

2) Blutdruck und Puls

Beim Blutdruck und beim Puls wurden die jeweiligen Mittelwerte in mmHg bzw. Schlägen/Min. berechnet und folgende Differenzen errechnet:

Differenz 1 vor Applikation und vor EEG,

Differenz 2 vor Applikation und nach EEG.

a) Systolische Mittelwerte

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff. 1	Diff. 2
Plazebo	125,8	124,4	121,6	-1,4	-4,2
Diazepam	124,7	125,8	124,4	+1,1	-0,3
Thienodiazepin	128,6	124,4	120,6	-4,2	-8,0

b) Diastolische Mittelwerte

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff. 1	Diff. 2
Plazebo	77,2	77,5	80,6	+0,3	+3,4
Diazepam	75,6	74,7	81,7	-0,9	+6,1
Thienodiazepin	75,3	76,1	80,8	+1,4	+5,5

Fuls

	vor Appl.	vor EEG	nach EEG	Diff.1	Diff.2
Plazebo	72,7	71,4	66,7	-1,3	-6,0
Diazepam	72,9	68,0	69,0	-4,9	-3,9
Thienodiazepin	75,2	68,7	69,2	-6,5	-6,0

3) Subjektive Beschwerden

Die subjektiven Beschwerden wurden als Summen-score aufgeführt.(vergl. S.13 f)Eine besser-schlechter Skalierung konnte hier nicht vorgenommen werden, da dann eine Aufgliederung in 51 Einzelmerkmale hätte erfolgen müssen,was zu einer großen Unübersichtlichkeit geführt hätte und dem Fragebogen nicht gerecht wäre.Es handelt sich bei den Werten um Durchschnittswerte,die entsprechend der Tabelle auf S. 14 zu beurteilen sind.Vorher = vor Einnahme der Substanz, Ausgangsverhalten.Nachher = Ca.90 - 120 Min. nach Einnahme der Substanz.

Gesamtwerte

	vorher	nachher	Differenz
Plazebo	11,2	12,6	+1,4
Diazepam	11,1	13,7	+2,6
Thienodiazepin	12,1	13,5	+1,4

Subfaktor 1 (Allgemeine körperliche Insuffizienz)

	vorher	nachher	Differenz
Plazebo	2,9	3,9	+1,0
Diazepam	2,1	6,8	+4,7
Tienodiazepin	2,1	5,9	+3,8

Subfaktor 2 (Gastrointestinale Beschwerden)

	vorher	nachher	Differenz
Plazebo	1,9	3,1	+1,2
Diazepam	2,3	2,8	+0,6
Thienodiazepin	3,2	3,2	0

Subfaktor 3 (Parasympathische Funktionen)

	vorher	nachher	Differenz
Plazebo	1,6	1,2	-0,4
Diazepam	2,3	1,2	-1,1
Thienodiazepin	1,2	1,1	-0,1

Subfaktor 4 (Sympathische Funktionen)

	vorher	nachher	Differenz
Plazebo	1,5	1,2	-0,3
Diazepam	1,4	1,1	-0,3
Thienodiazepin	1,6	1,2	-0,4

Die Einzelwerte, aus denen sich diese Durchschnittswerte errechnen, sind in den Tabellen 14 - 21 aufgeführt. (Anhang)

V. DISKUSSION

1) Neurologische Elementarbefunde

Beim Finger-Finger-Versuch, Finger-Nase-Versuch, Romberg und beim Blindgang traten nur geringe Veränderungen vom Ausgangsverhalten auf. Beim Finger-Finger-Versuch waren bei Thienodiazepin 3 Probanden "nach EEG", also nach ca. 90 Min. schlechter.

Beim Blindgang waren zwei Probanden bei Thienodiazepin schlechter als bei Plazebo und bei Diazepam. Bei den Summen der Gesamtwerte ergaben sich bei allen vier Elementarbefunden maximale Unterschiede um "2" zwischen Differenz 1, bzw. Differenz 2, was als wenig aussagekräftig zu werten ist. Der Seiltänzerblindgang weist eine etwas prägnantere Aussage auf: Es waren bei Thienodiazepin drei Probanden "besser" im Vergleich zu Diazepam und Plazebo. Aber auch hier änderten sich die Gesamtwerte insgesamt wenig.

Beim grobschlägigen Tremor war Thienodiazepin besser als Plazebo und Diazepam. Thienodiazepin hatte hier 4 Probanden "besser" aufzuweisen, im Gegensatz zu je 1 bei Diazepam und Plazebo. Diazepam hatte als einziges Präparat zwischen "vor Appl." und "vor EEG" einen Anstieg der Summe der Ergebniswerte aufzuweisen. Beim feinschlägigen Tremor hatte Diazepam nur 4 Probanden "besser", im Vergleich mit Plazebo und Thienodiazepin, die 7 bzw. 6 "besser" hatten.

Beim Dermographismus zeigte Plazebo und Diazepam jeweils 6 Probanden "besser", Thienodiazepin dagegen nur 1. Auch sanken die Summen der Ergebniswerte bei Plazebo und Diazepam über den ganzen Versuch ab,

im Gegensatz zu Thienodiazepin, das gleichbleibende Summen der Ergebniswerte aufwies.

Die Schweißabsonderung zeigte nach Diazepam die größte Veränderung, nämlich 11 Probanden "besser", sowie einen starken Abfall der Summen der Ergebniswerte. Thienodiazepin wies einen noch stärkeren Abfall der Gesamtwerte nach dem EEG von 60 Min. Dauer auf.

2) Blutdruck und Puls

Die systolischen Mittelwerte sanken bei Thienodiazepin insgesamt am stärksten ab, im Gegensatz zu Diazepam, das den Blutdruck fast konstant hielt. Die diastolischen Mittelwerte stiegen bei Diazepam am stärksten an; hier nahm Thienodiazepin die Mitte ein. Das entspricht einer stärkeren "Zentralisation" nach Thienodiazepin. Die Pulsfrequenz zeigte nach Diazepam und Thienodiazepin ein analoges Verhalten, nämlich einen anfänglich stärkeren Pulsabfall, und dann, nach dem EEG, ein leichtes Ansteigen des Pulses. Thienodiazepin hat aber einen stärkeren Pulsabfall als Diazepam zu Folge und gleicht Placebo.

3) Subjektive Beschwerden

Plazebo und Thienodiazepin ~~hatten~~ bei den Gesamtwerten die gleiche Differenz aufzuweisen, im Gegensatz zu Diazepam, das eine fast doppelt so große Differenz zeigte.

Aufgegliedert nach Einzelsymptomen fällt die im Vergleich zum Diazepam geringere Zunahme der Werte für Symptome der körperlichen Insuffizienz (Subfaktor 1) auf.

Bei den gastro-intestinalen Funktionen (Subfaktor 2) wiesen sowohl Plazebo wie auch Diazepam Zunahmen auf, wohingegen Thienodiazepin keine Veränderungen zeigte.

Die parasympathischen Funktionen (Subfaktor 3) zeigten von Diazepam einen etwas größeren Wert, der danach allerdings auf den gleichen Wert wie nach Thienodiazepin absank.

Die Werte für die sympathischen Funktionen (Subfaktor 4) waren vorher annähernd gleich groß, und sanken nachher alle im gleichen Maße ab.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In einem Doppelblindversuch wurden Plazebo, Diazepam 5 mg und Thienodiazepin 5 mg in völlig gleichen weißen Tabletten und randomisierter Reihenfolge an 18 gesunde, männliche Versuchspersonen im Abstand von einer Woche gegeben.

Es wurden neurologische Elementarbefunde erhoben, objektive Veränderungen der Körperfunktionen festgestellt, und subjektive Befunde erhoben.

Beim Finger-Finger-Versuch, Finger-Nase-Versuch und beim Romberg gab es bei allen drei Präparaten praktisch keine Veränderung.

Beim Blindgangelag Thienodiazepin geringfügig schlechter als die beiden Vergleichssubstanzen.

Beim Seiltänzerblindgang war Thienodiazepin etwas besser als Plazebo und Diazepam.

Das gleiche traf auf den grobschlägigen Tremor zu.

Beim feinschlägigen Tremor lagen Thienodiazepin und Plazebo gleich, Diazepam wies hierbei geringfügig schlechtere Werte auf.

Der Dermographismus war nach Thienodiazepin konstant; nach Plazebo und Diazepam hingegen war er geringer als vor der Einnahme dieser Substanzen

Bei der Schweißneigung nahm Thienodiazepin die Mitte zwischen Diazepam, das eine Verbesserung brachte, und Plazebo, das schlechter war, ein.

Der Blutdruck zeigte nach Thienodiazepin eine stärkere Zentralisation (verringerte systolische, erhöhte diastolische Werte) und eine stärkere Abnahme der Pulsfrequenz als nach Plazebo und Diazepam.

Die subjektiven Beschwerden ließen im allgemeinen eine bessere Verträglichkeit von Thienodiazepin als von Diazepam erkennen, was sich vor allem bei den Gesamtwerten und beim Subfaktor 1 (Symptome körperlicher Insuffizienz) äusserte.

Thienodiazepin zeigte ein in den neurologischen Elementarbefunden insgesamt ähnliches Bild wie Diazepam. Es hatte jedoch stärkere Einflüsse auf Puls und Blutdruck, die auf eine ausgeprägtere sedierende Wirkung deuten.

Thienodiazepin war in der verwendeten Dosis von 5 mg im allgemeinen besser verträglich als Diazepam.

VII. LITERATUR

- 1) Bauer, W. Vigilanzschwankungen und Schlaf-
neigung nach einem neuen Diazepin-
derivat bei gesunden Versuchspersonen, München, Dissertation in
Arbeit
- 2) Campbell, H. Statistische Methoden für Biologie
und Medizin, Thieme-Verlag 1971
- 3) Dietsch Versuchssituation und Tranquillizer-
wirkung, Arzneimittelforschung
19, No. 3A, 472 - 474
- 4) Exposé Bayer AG
Tranquillizer g 5653
- 5) Exposé Bayer AG, Elektrographische
Vigilanzbestimmung nach dem
Tranquillizer Bayer g 5653
- 6) Fahrenberg, J. Die Freiburger Beschwerdeliste
FBL, Zeitschrift für klinische
Psychologie IV/2, 1975, 79 - 100
- 7) Harrer, G. Untersuchung zur Objektivierung
Harrer, H. von Tranquillizer-Effekten
Arzneimittel-Forschung 20
No. 7, 921 - 923

- 8) Haas,H. Das Placeboproblem,Fortschrittl.
Fink,H Arzneimittelforschung 1,1959
280 - 454
- 9) Kuschinsky,G. Lehrbuch der Pharmakologie
Lüllmann,H. Thieme - Verlag 1971
- 10) Lasgna,L. Die Beweisführung in der Pharma-
kologischen Forschung,Triangel
Band 11,Nr. 4,1973
- 11) Nakanishi,N. Studies on psychotropic drugs
Tsumaragu,T. Arzneimittelforschung 22,Nr.11,1972
et al.
- 12) Pawlik,K Dimensionen des Verhaltens,Huber
Bern - Stuttgart,1968
- 13) Tanaka,J. Clinical trial of y-6047 in psychosomatic
disease in the field of internal
medicine,Medical Treatment 6,(2),321,1971
- 14) Taub,S. The value of double-blind studies
in the evaluation of drugs,The Eye,
Ear,Nose and Throat Monthly
Vol. 45,July 1966
- 15) Wolf,F Untersuchungen zu Objektivierung
Feller,K. des sedierenden Effektes von
Psychopharmaka mittels eines
quantitativen Tests für das sub-
jektive Selbstempfinden,2.Zentraleurop.
Symp. für Neuropsychopharmakologie
Split,30.9.-2.10.1971
- 16) v.Zerssen,D. Die Beschwerdeliste als Test
Therapiewoche 25,1971

VIII. TABELLEN

Tabelle 1 - 9:

Neurologische Elementarbefunde

Abszisse = Versuchspersonen-Nr. (n = 18)

Ordinate = Ausprägung (vergleiche Seite 10)

I = vor Applikation

II = vor EEG

III = nach EEG

Tabelle 10- 13:

Blutdruck und Puls

a (I) = vor Applikation

b (II) = vor EEG

c (III) = nach EEG

Abszisse = Versuchspersonen - Nr. (n = 18)

Ordinate = Druck (mm Hg) bzw. Schläge/Min.

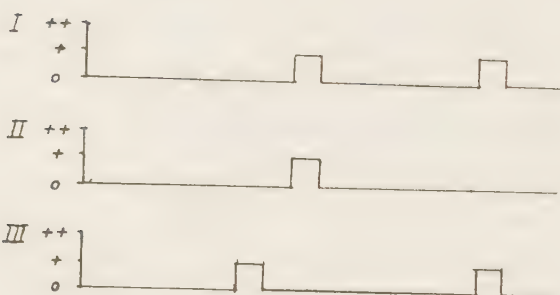
Tabelle 14- 21:

Liste Körperlicher Syndrome (LKS)

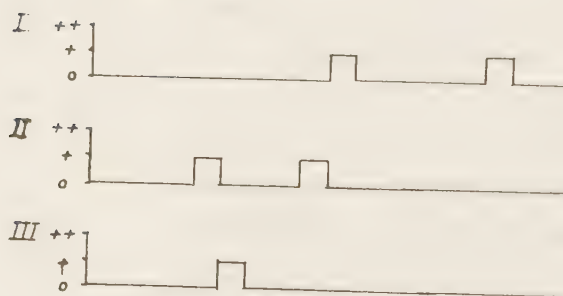
Abszisse = Versuchspersonen - Nr. (n = 18)

Ordinate = Summe der Ergebniswerte (vergl. s. 11)

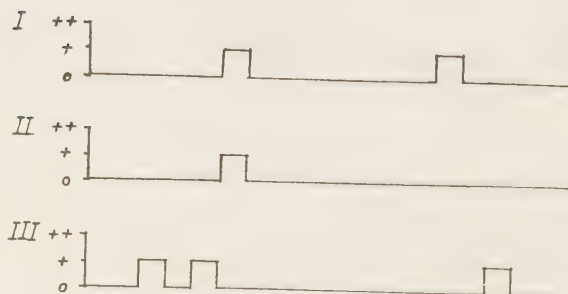
PLAZEBO



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN

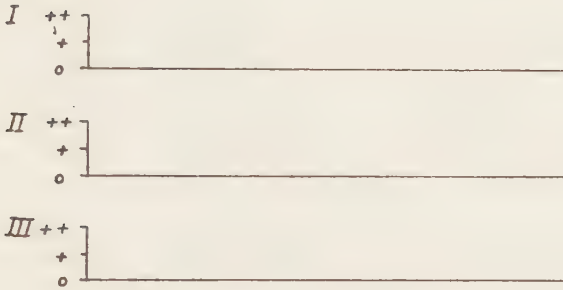


ÄUSPRÄGUNG

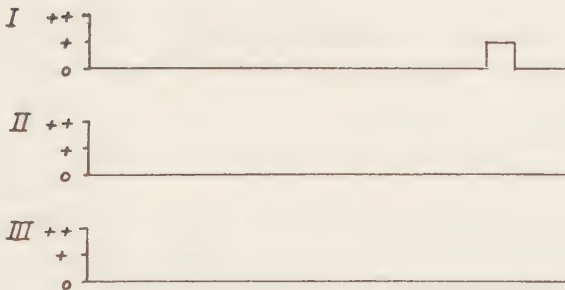
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Versuchspersonen -NR.

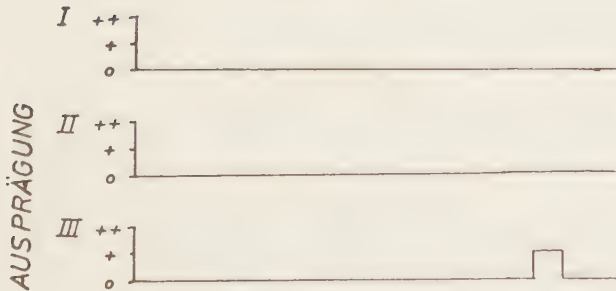
PLAZEBO



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN

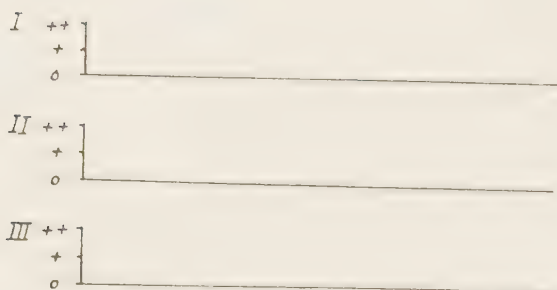


AUSPRÄGUNG

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN - NR.

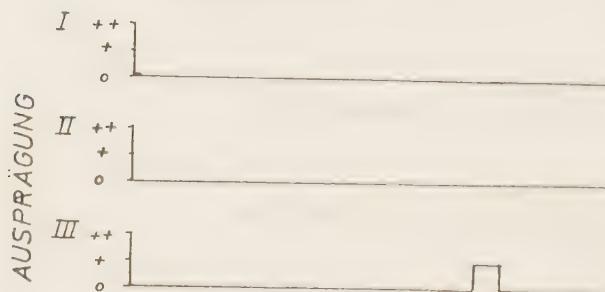
PLAZEBO



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN



AUSPRÄGUNG

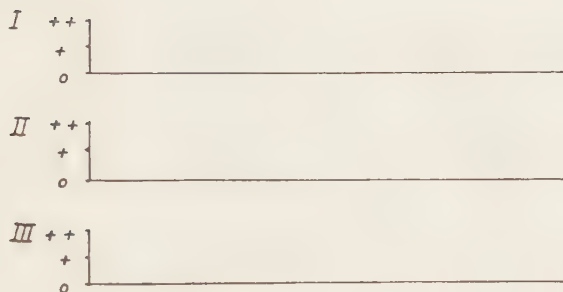
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN - NR.

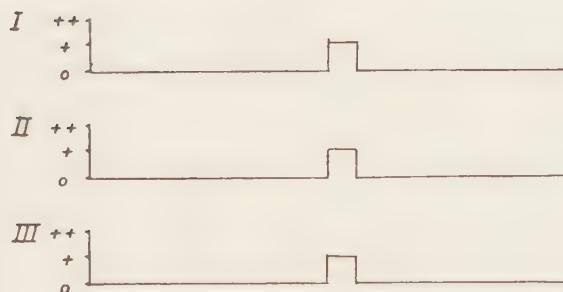
TAB.4

BLINDGANG

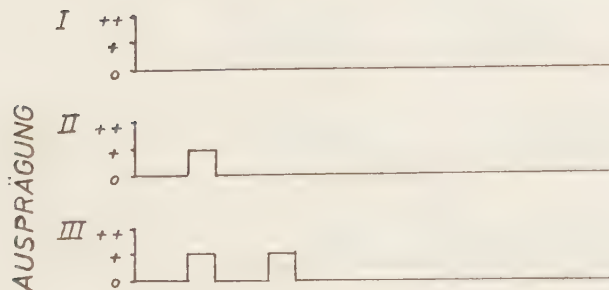
PLAZEBO



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN



AUSPRÄGUNG

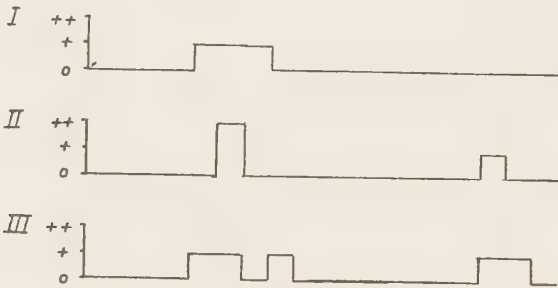
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN - NR.

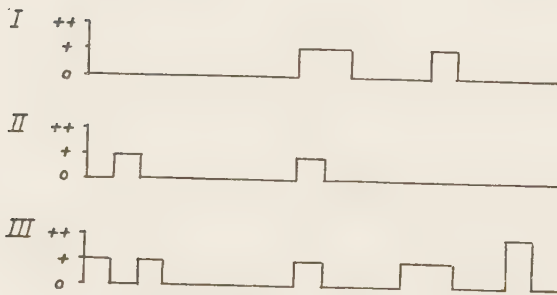
TAB. 5

SEILTÄNZERBLINDGANG

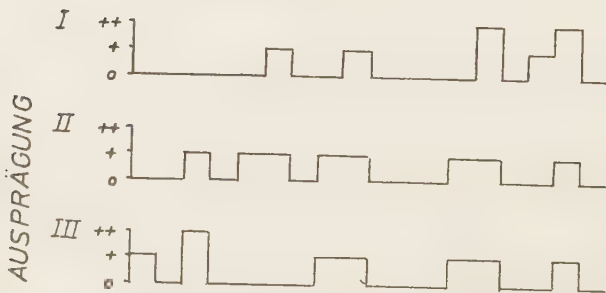
PLAZEBO



DIAZEPAM



THIENÖDIAZEPIN



AUSPRÄGUNG

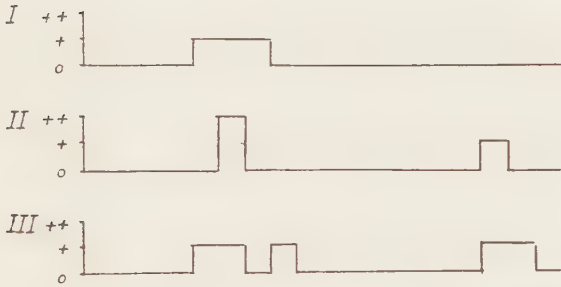
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN - NR.

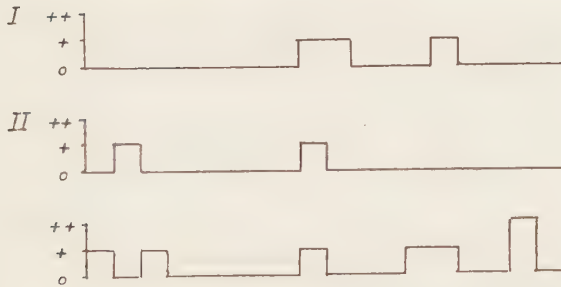
TAB. 7

TREMOR (grobschlägig)

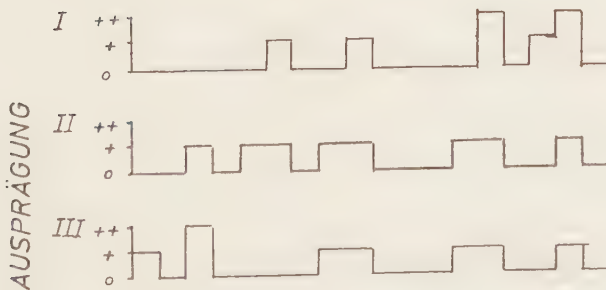
PLAZEBO



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN



AUSPRÄGUNG

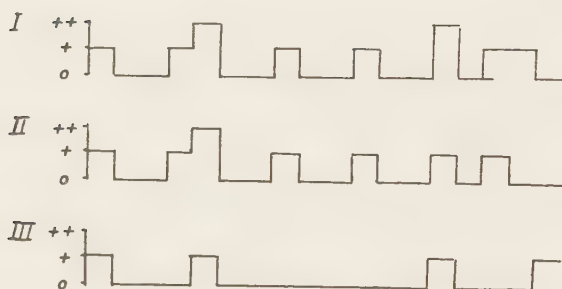
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN - NR.

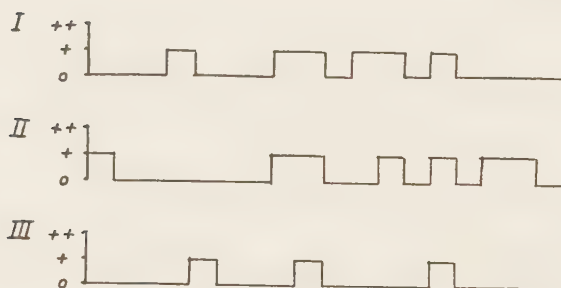
TAB.6

TREMOR (feinschlägig)

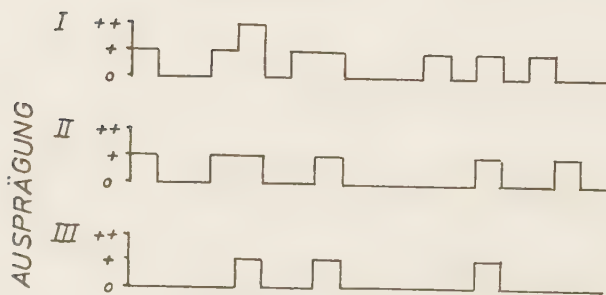
PLAZEB 0



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN



AUSPRÄGUNG

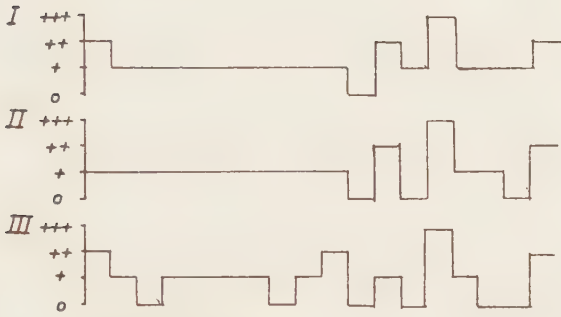
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN -NR.

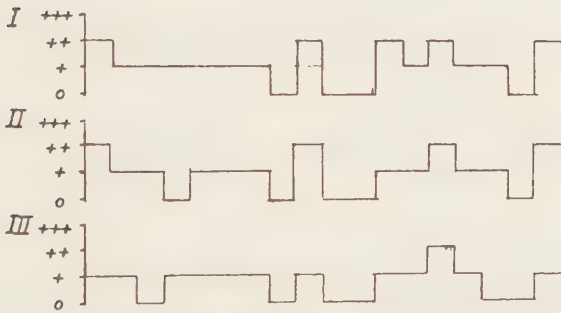
TAB. 8

DERMOGRAPHISMUS

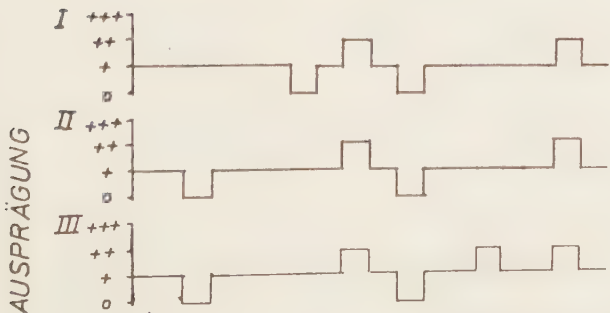
PLAZEBO



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN

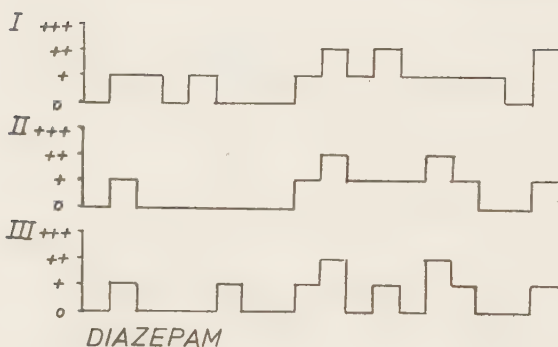


AUSPRÄGUNG

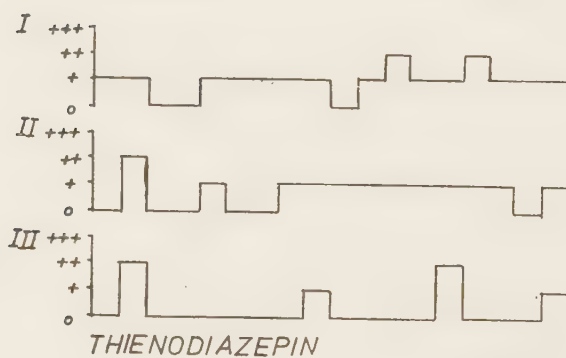
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN - NR.

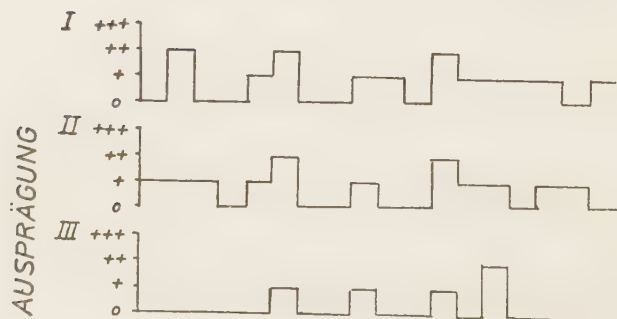
PLAZEB0



DIAZEPAM



THIENODIAZEPIN



AUSPRÄGUNG

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN - NR.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

PLAZEO

150
100
60



DIAZEPAM

150
100
60

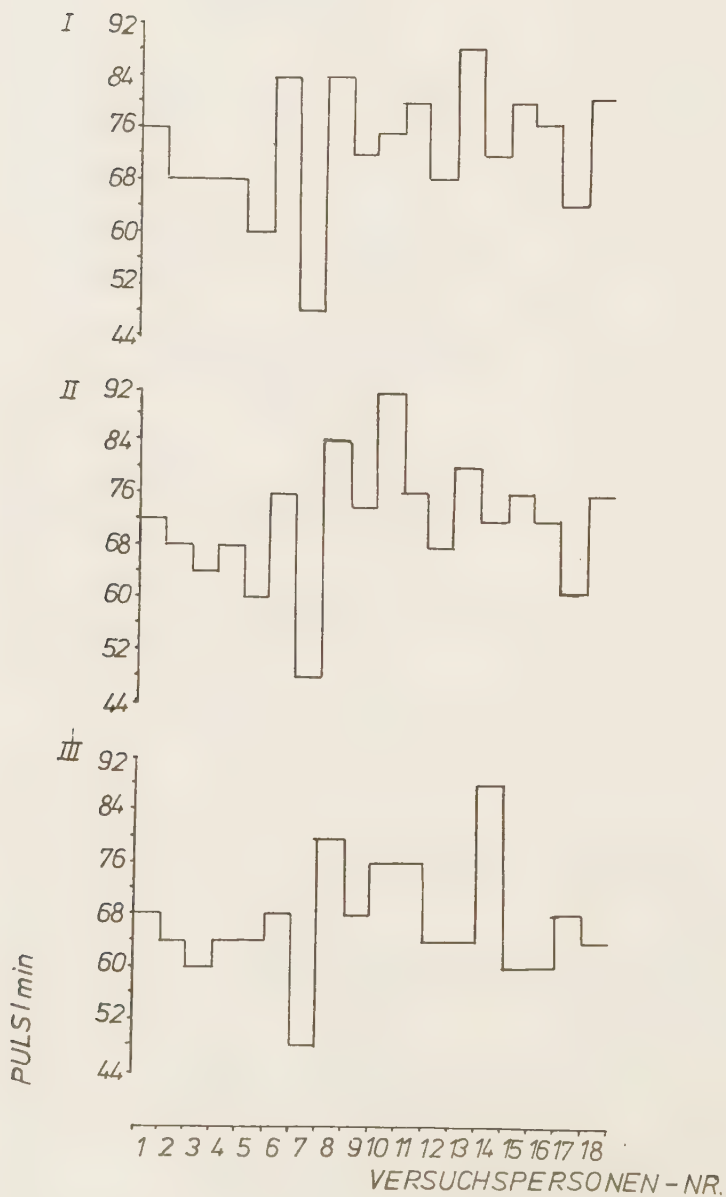


THIENODIAZEPIN

150
100
60



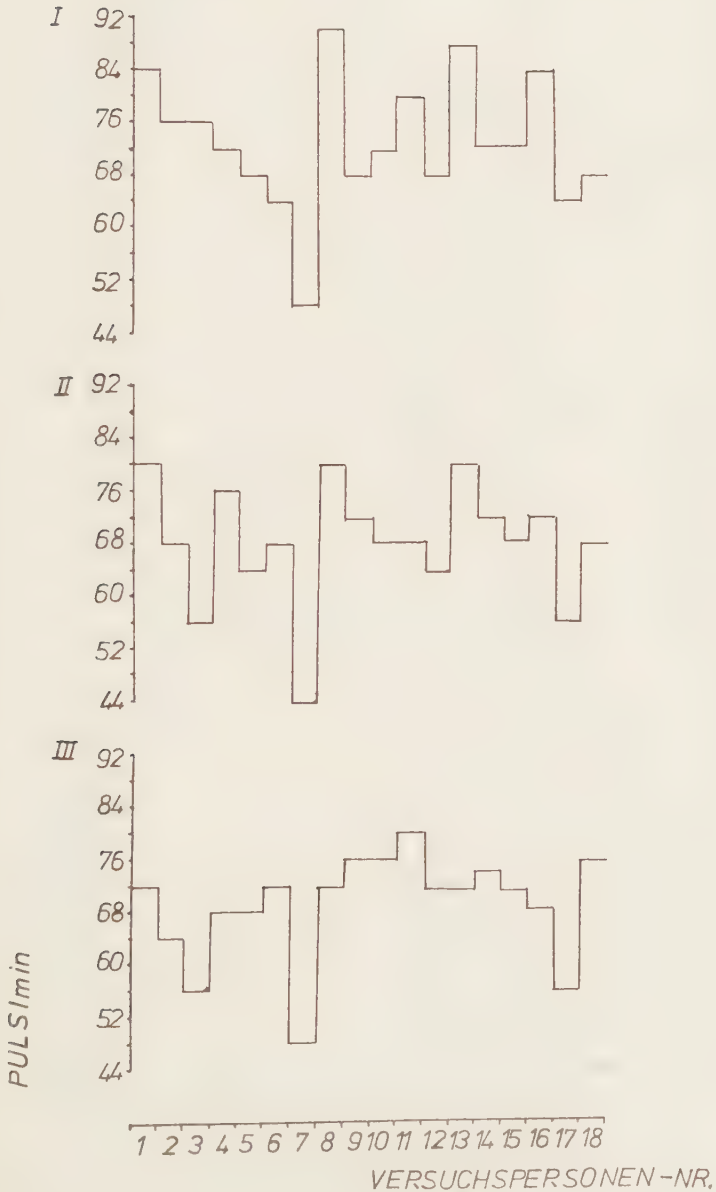
PLAZEBO



TAB. 12

PULS

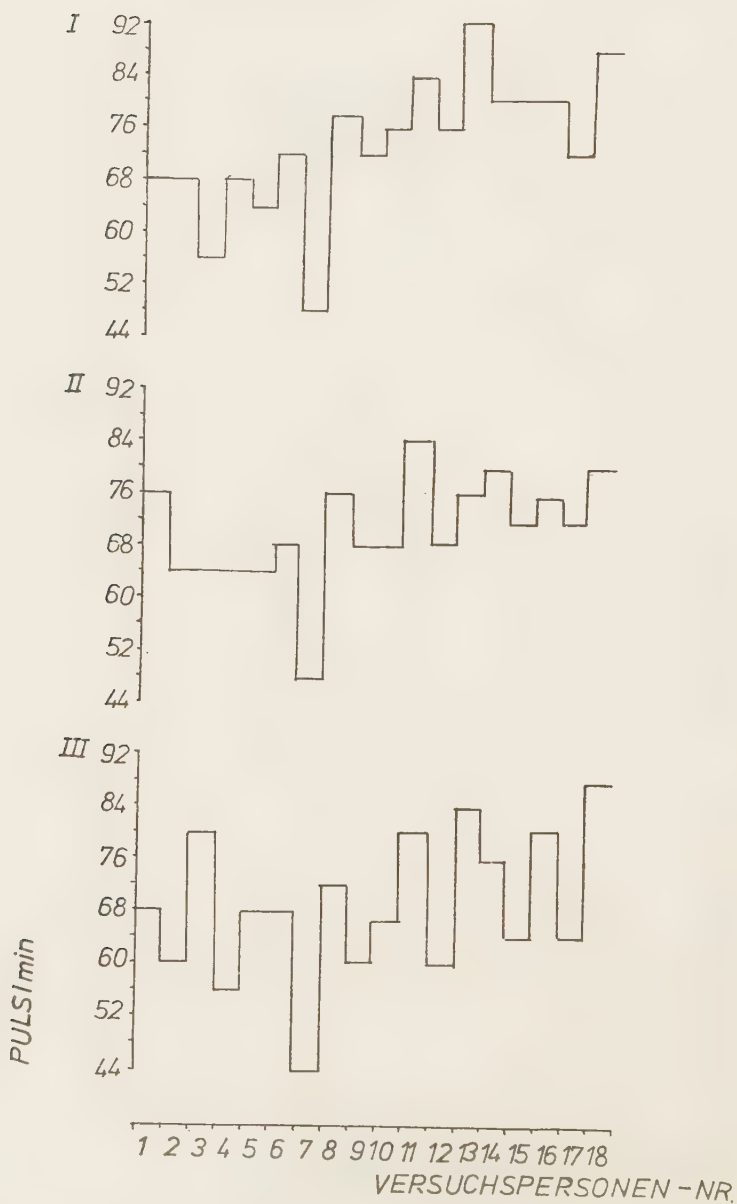
DIAZEPAM



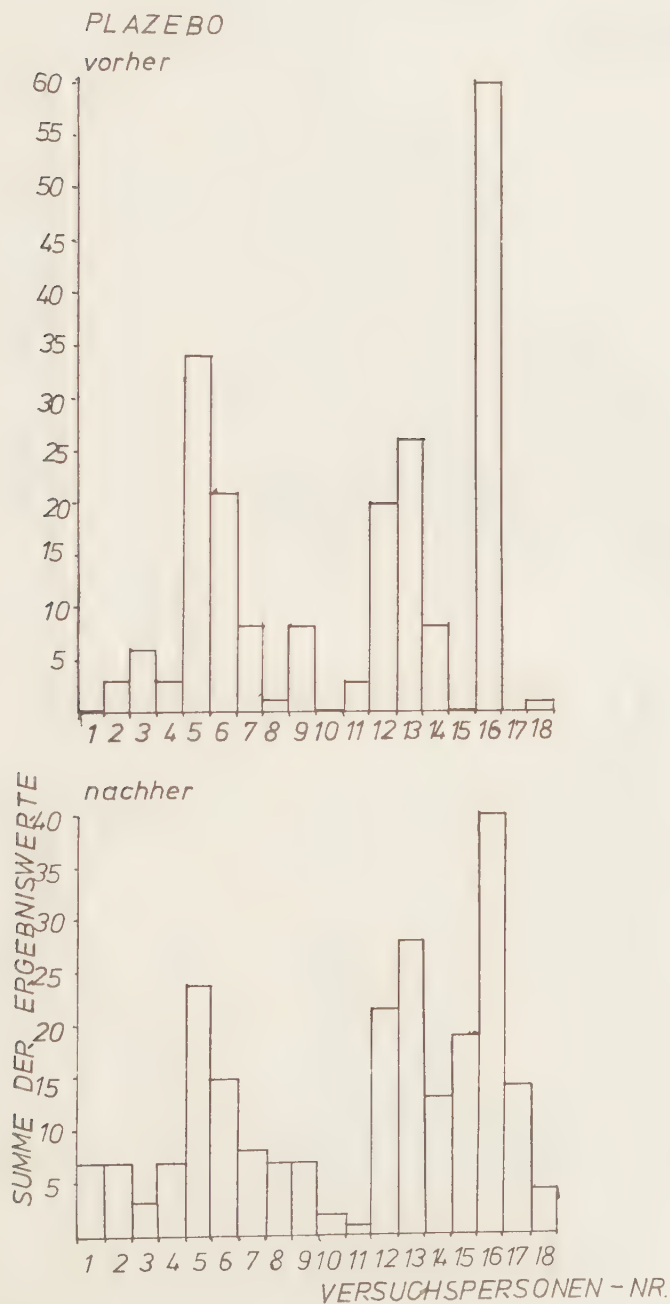
TAB. 13

PULS

THIENODIAZEPIN

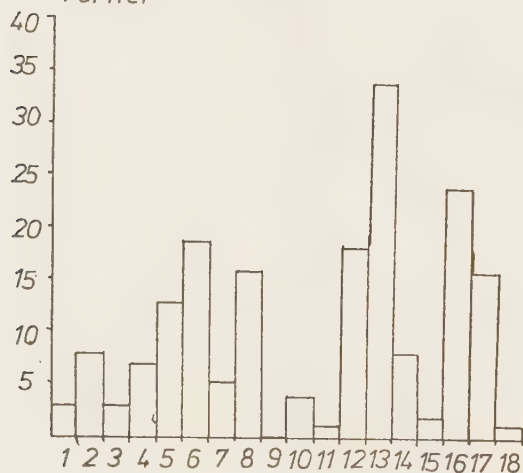


TAB.14 LKS - GESAMTWERTE

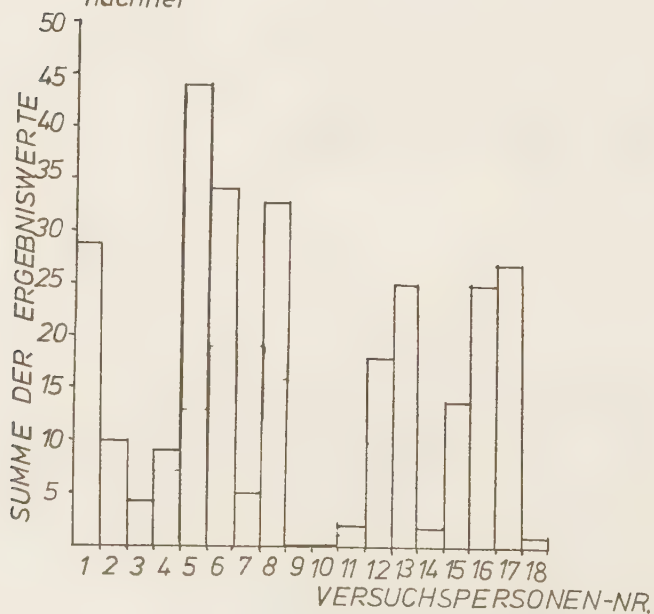


TAB.15 LKS - GESAMTWERTE

DIAZEPAM
vorher



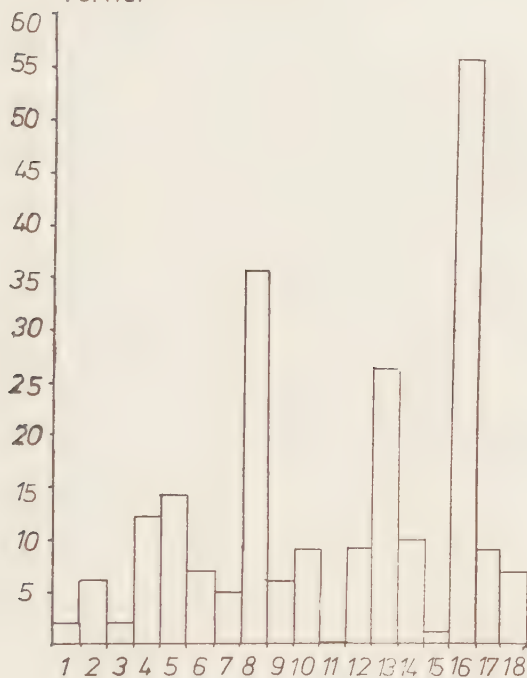
nachher



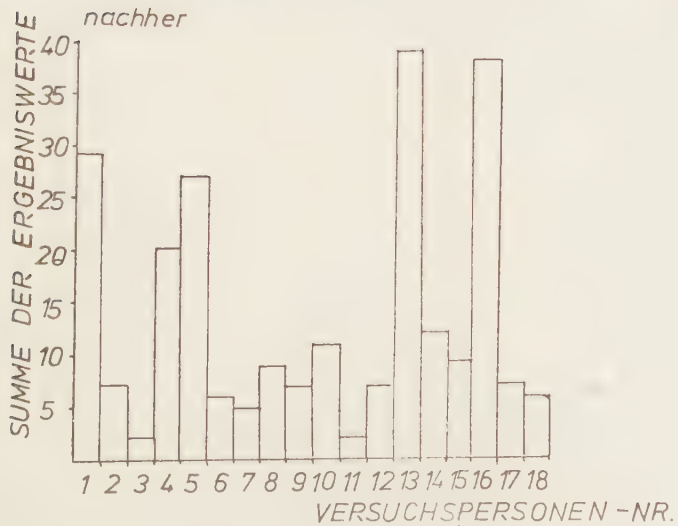
TAB.16 LKS - GESAMTWERTE

THIENODIAZEPIN

vorher



nachher



PLAZEBO
vorher



nachher



DIAZEPAM
vorher



nachher

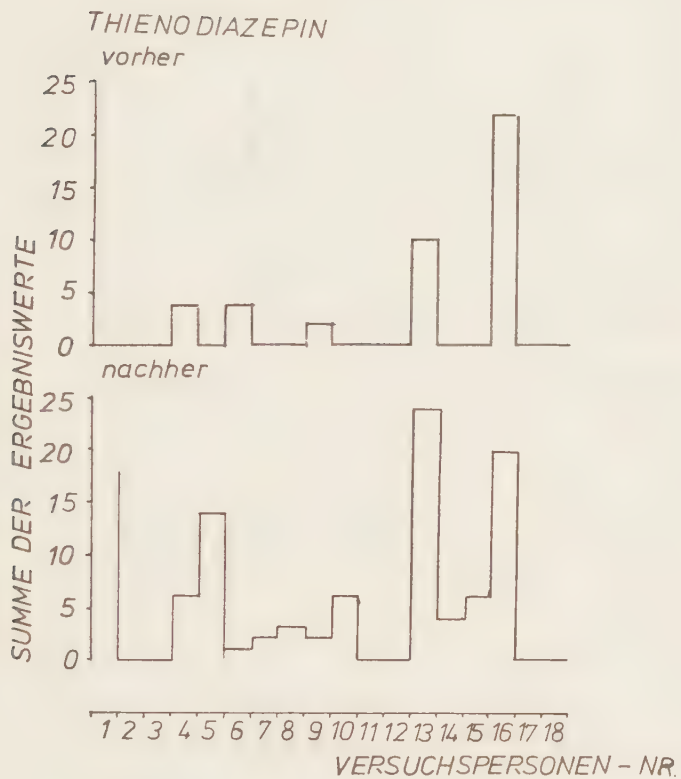


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

VERSUCHSPERSONEN -NR.

SUMME DER ERGEBNISWERTE

TAB.18 LKS SUBFAKTOR 1



PLAZEBO

vorher



nachher

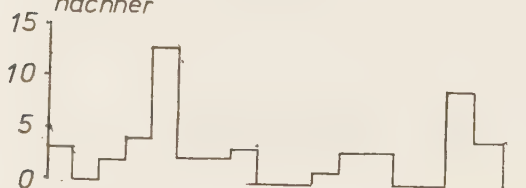


DIAZEPAM

vorher

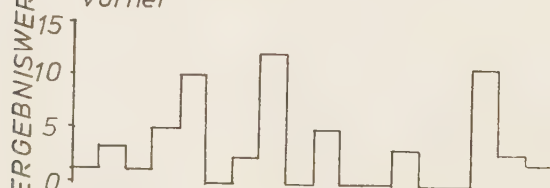


nachher

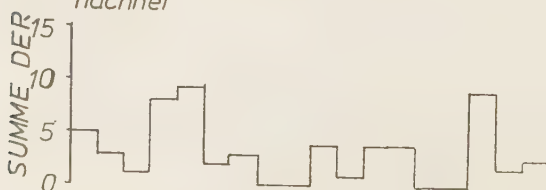


THIENODIAZEPIN

vorher

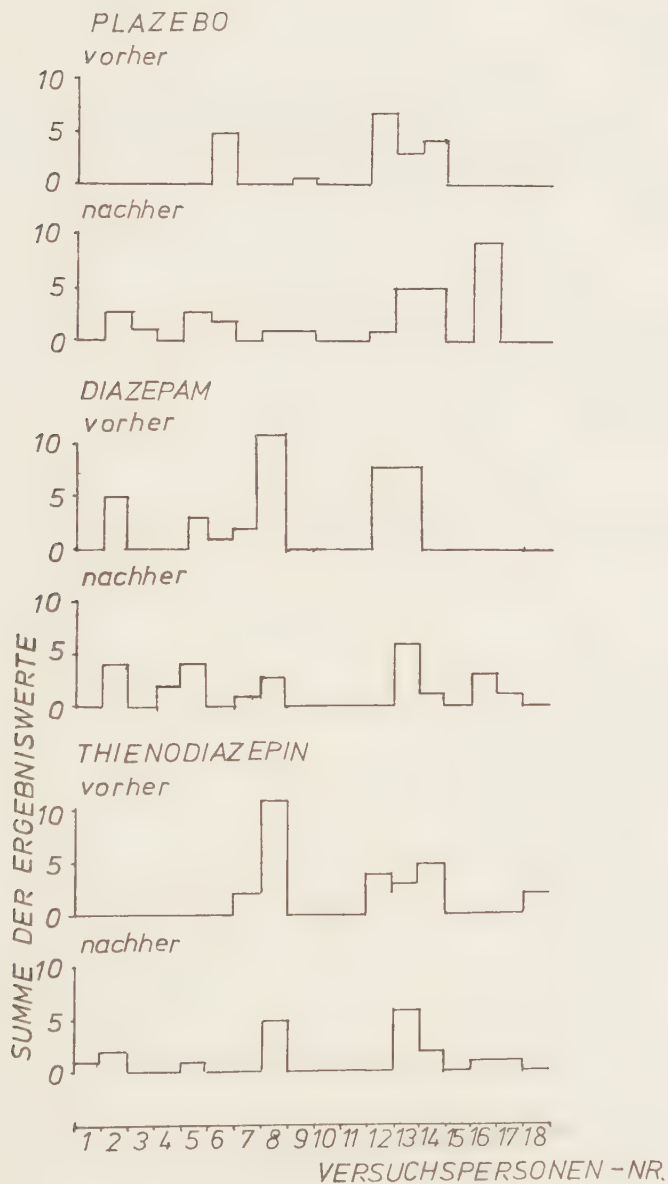


nachher

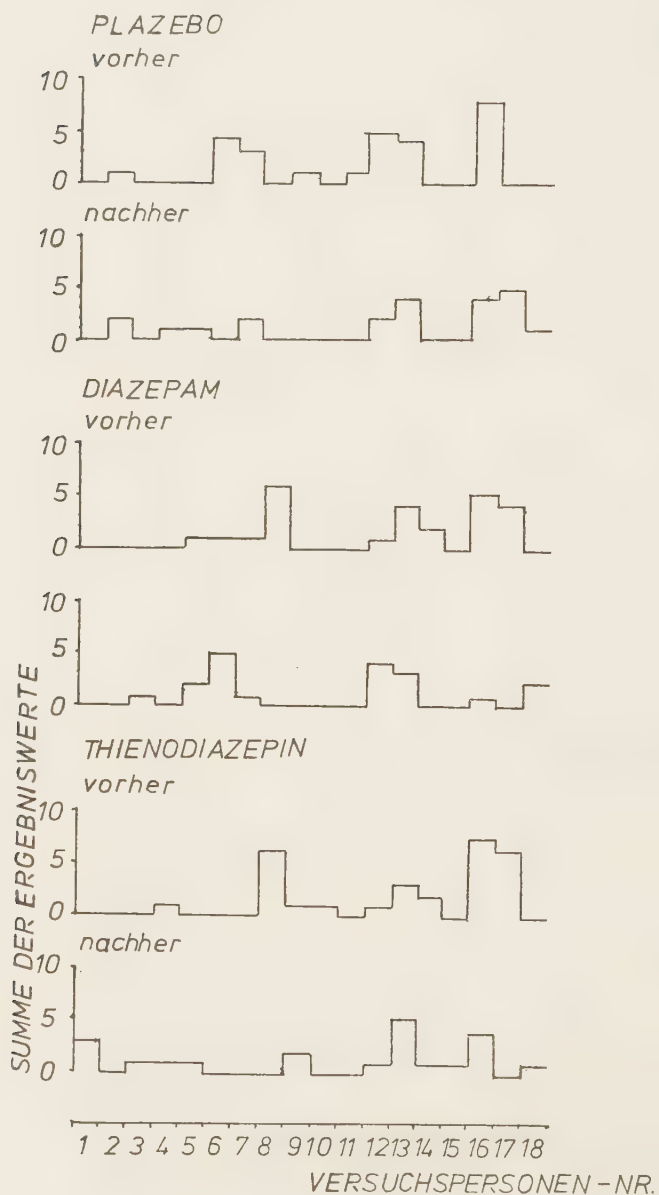


SUMME DER ERGEBNISWERTE

TAB. 20 LKS SUBFAKTOR 3



TAB. 21 LKS SUBFAKTOR 4



IX. ANHANG

Liste körperlicher Syndrome von Janke und Lehmann,
Düsseldorf, in der bei den Versuchen verwendeten
Form.

Die unter Subfaktor stehenden Zahlen sind
nachträglich eingefügt, und bezeichnen die Sub-
faktoren - Nr. (vergl. Seite 12 f)

Name: _____ Vorname: _____

Pb Nr. _____ Versuchstag: _____ Studie: BAY # 565/04Datum: _____ vorher ☐ nachher ☐

LKS - V/1970 - 51i, 7s

Anweisung: Die folgende Liste soll dazu dienen, alle körperlichen Besonderheiten zu erfassen, die Sie jetzt oder seit dem letzten A füllen dieses Bogens bemerken (bemerkt haben). Bringen Sie jeweils der Spalte, die für Sie zutrifft, ein deutliches Kreuz (X) an.

		überhaupt nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
		0	1	2	3	4	5	6
3	1 Sodbrennen oder saures Aufstoßen							
4	2 Herzklopfen							
2	3 Magenknurren							
5	4 Gefühl erhöhter Muskelspannung							
2	5 Durstgefühl							
5	6 Zittern der Hände							
4	7 Gefühl des Frierens							
4	8 Druck in den Augen							
4	9 Schnellerschlagen des Herzens							
2	10 Hungergefühl							
4	11 Kopfschmerzen							

		überhaupt nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
		0	1	2	3	4	5	6
3	12 Allgemeines Hitzegefühl							
4	13 Leeregefühl im Magen							
1	14 Schwere in den Beinen							
4	15 Beklemmung in der Brust							
5	16 Trockenheit im Mund							
3	17 Harndrang							
4	18 Gänsehaut							
1	19 Allgemeines körperliches Unwohlsein							
1	20 Gefühl der Muskelsteifheit							
4	21 Blässe der Haut							
5	22 Schwitzen an den Hand- innenflächen							
5	23 Erhöhter Speichelfluß							
1	24 Gefühl, als ob man sich übergeben müßte							
1	25 Schwere des Kopfes							
5	26 Bauchschmerzen							

Subfaktor

		überhaupt nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
		0	1	2	3	4	5	6
4	27 Kalte Füße oder Hände							
1	28 Gefühl der Muskelschwäche							
4	29 Würge- oder Kloßgefühl im Hals							
5	30 Juckreiz							
5	31 Eigenartiges Gefühl im Magen							
1	32 Gefühl der Schwere der Augenlider							
4	33 Gefühl der Beklemmung							
5	34 Rötung der Haut							
1	35 Allgemeines Schwächegefühl							
3	36 Hitzewallungen							
1	37 Glieder- oder Gelenkschmerzen							
1	38 Druck- oder Völlegefühl im Magen							
1	39 Gefühl, torkelig zu sein							
3	40 Hitzegefühl im Gesicht							
5	41 Kribbeln oder Brennen in Händen und/oder Füßen							

Subjekt		überhaupt nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
		0	1	2	3	4	5	6
4	42 Gefühl der Schwerelosigkeit des Kopfes							
3	43 Gefühl der inneren Wärme							
3	44 Schwitzen am ganzen Körper							
1	45 Druck oder Sausen in den Ohren							
4	46 Gefühl, daß der Mund oder die Lippen betäubt sind							
5	47 Gefühl der Schwerelosigkeit der Glieder							
5	48 Taubheitsgefühl (Absterben) in Händen und/oder Füßen							
1	49 Schwindelgefühl							
4	50 Allgemeine Zitterigkeit							
1	51 Gleichgewichtsstörungen							

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich
für die Überlassung des Themas.
Ebenso danke ich ihm für die konstruktive
Kritik an vorliegender Arbeit.

Frau M. Laub danke ich für ihre guten
Ratschläge, ihre Hilfsbereitschaft und
ihr großes Verständnis.

Lebenslauf

Ich wurde am 24. April 1948 in Blaubeuren als Sohn des Diplom-Ingenieurs Hermann Henne und seiner Ehefrau Agnes, geb. Pez geboren. Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule in Stuttgart und Ulm. 1958 trat ich in Ulm in das Humboldt-Gymnasium ein, wo ich 1967 das Abitur ablegte. Ich studierte dann zunächst in Tübingen und Stuttgart-Hohenheim. 1970 begann ich in München mit dem Studium der Zahnmedizin, das ich 1975 mit dem Staatsexamen abschloß. Seit November 1975 bin ich als wehrdienstleistender Stabsarzt bei der Bundeswehr in Mengen/Württemberg.

